

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 05-078260

(43)Date of publication of application : 30.03.1993

(51)Int.Cl.

A61K 41/00

A61B 17/36

(21)Application number : 04-064042

(71)Applicant : TACHIBANA KATSURO  
TACHIBANA TOSHIRO

(22)Date of filing : 19.03.1992

(72)Inventor : TACHIBANA KATSURO  
TACHIBANA TOSHIRO

(30)Priority

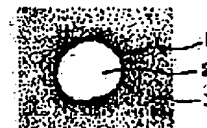
Priority number : 403 5897 Priority date : 22.03.1991 Priority country : JP

## (54) PROMOTER FOR ULTRASONIC THERAPY AND MEDICINE FOR ULTRASONIC THERAPY

(57)Abstract:

PURPOSE: To suppress energy applied to an ultrasonic vibrator element at a low value and effectively concentrate ultrasonic energy on the objective part in enhancing therapeutic effects by applying ultrasonic vibration.

CONSTITUTION: A promoter for ultrasonic therapy of this invention contains many micro-foamy substances having 0.1-100  $\mu$ m diameter in a liquid. The micro-foamy substances are hollow microspheres of human blood serum albumin in which air 2 is trapped in a shell 1. About 400000000 hollow microspheres are contained in 1 ml 5% human blood serum albumin 3. When ultrasonic waves are applied to the promoter for the ultrasonic therapy, cavitation is produced by the hollow microspheres as nuclei to provide sufficient ultrasonic vibration at a low energy.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 25.11.1998

[Date of sending the examiner's decision of rejection] 24.05.2002

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3614445

[Date of registration] 12.11.2004

[Number of appeal against examiner's decision of rejection] 2002-11464

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection] 21.06.2002

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-78260

(43) 公開日 平成5年(1993)3月30日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 41/00	A C B	8415-4C		
A 6 1 B 17/36	3 3 0	7720-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 4 (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平4-64042

(22) 出願日 平成4年(1992)3月19日

(31) 優先権主張番号 特願平3-58970

(32) 優先日 平3(1991)3月22日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 591072950

立花 克郎

福岡県福岡市中央区草香江1丁目6-18

(71) 出願人 000250579

立花 俊郎

福岡県福岡市中央区草香江1丁目6-18

(72) 発明者 立花克郎

福岡県福岡市中央区草香江1丁目6-18

(72) 発明者 立花俊郎

福岡県福岡市中央区草香江1丁目6-18

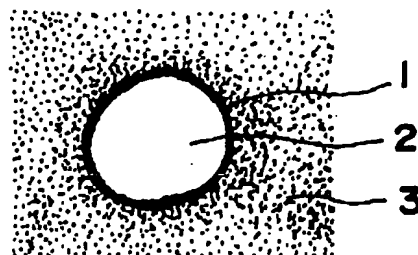
(74) 代理人 弁理士 小堀 益

(54) 【発明の名称】 超音波治療促進物質及び超音波治療用薬物

(57) 【要約】

【目的】 超音波振動を与えることにより治療効果を高めるに際し、超音波振動素子に与えるエネルギーを低く抑え、しかも、目的部に効果的に超音波エネルギーを集中させる。

【構成】 本発明の超音波治療促進物質は、液体中に直径0.1～100 $\mu$ mの泡状体を多数包含している。微小泡状体は、殻1の中に空気2を閉じ込めたヒト血清アルブミンの微小中空球体である。この微小中空球体を、5%ヒト血清アルブミン3の1ml中に約4億個含有させている。この超音波治療促進物質に超音波が印加されると、微小中空球体が核となってキャビテーションが発生し、低エネルギーで十分な超音波振動が得られる。



1

## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 液体中に直径 0.1～100  $\mu\text{m}$  の泡状体を多数包含させた超音波治療促進物質。

【請求項 2】 体内に注入されその後に超音波が照射される超音波治療促進物質であって、液体中に直径 0.1～100  $\mu\text{m}$  の泡状体を多数包含させた超音波治療促進物質。

【請求項 3】 体内に薬物とともに注入されその後に超音波が照射される超音波治療促進物質であって、液体中に直径 0.1～100  $\mu\text{m}$  の泡状体を多数包含させた超音波治療促進物質。

【請求項 4】 液状薬物中に直径 0.1～100  $\mu\text{m}$  の泡状体を多数包含させた超音波治療用薬物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、超音波振動を利用して各種の治療を行うに際し治療効果を高めるために使用される超音波治療促進物質及び超音波治療に適した薬物に関する。

## 【0002】

【従来の技術】各種の疾患に対して超音波振動を利用して治療を行うことが知られている。

【0003】たとえば、超音波振動を利用して薬物を経皮吸収させることが、特開昭 52-115591 号公報等で知られている。また、カテーテル或いは薬物注入導管を介して薬物を体内に注入する際に超音波振動を与えて薬物の拡散、浸透効果を高めるようにした薬物注入具が、本出願人により特願昭 63-333397 号として出願されている。更に、超音波を体外から体内に集中させて悪性腫瘍を治療する方法がある。

## 【0004】

【発明が解決しようとする課題】治療の効果を高めるためには、強いエネルギーの超音波振動を与える必要があるが、エネルギーが強すぎると火傷、目的部以外での熱発生等の不都合が生じる。この不都合を避けるため、超音波のエネルギーを弱くすると、今度は目的部位での超音波エネルギーが不足するという問題が生じる。

【0005】そこで、本発明は、超音波振動を与えることにより治療効果を高めるに際し、超音波振動素子に与えるエネルギーを低く抑え、しかも、目的部に効果的に超音波エネルギーを集中させることを目的とする。

## 【0006】

【課題を解決するための手段】本発明の超音波治療促進物質は、液体中に直径 0.1～100  $\mu\text{m}$  の泡状体を多数包含させている。

【0007】また、本発明の超音波治療促進物質は、体内に注入されその後に超音波が照射される超音波治療促進物質であって、液体中に直径 0.1～100  $\mu\text{m}$  の泡状体を多数包含させている。

【0008】更に、本発明の超音波治療促進物質は、体

2

内に薬物とともに注入されその後に超音波が照射される超音波治療促進物質であって、液体中に直径 0.1～100  $\mu\text{m}$  の泡状体を多数包含させている。

【0009】また更に、本発明の超音波治療用薬物は、液状薬物中に直径 0.1～100  $\mu\text{m}$  の泡状体を多数包含させている。

## 【0010】

【作用】超音波発振素子からの超音波振動が、たとえば、薬物を含んだ液体に与えられるとキャビテーションを生じる。このキャビテーションにより発生する振動エネルギーで薬物が目的部位に対して拡散、浸透する。キャビテーションは、超音波エネルギーのレベルが或る閾値以上に達したときに発生するが、本発明においては、多数の微小泡状体の存在のためにこの閾値が低くなる。すなわち、この微小泡状体がキャビテーション発生のための核となり、キャビテーションが発生し易くなり、弱いエネルギーで、目的部で必要な超音波エネルギーを得ることができる。

## 【0011】

【実施例】以下、図面を参照しながら実施例に基づいて本発明の特徴を具体的に説明する。

【0012】図 1 は、本発明の超音波治療促進物質に含まれる多数の微小泡状体の中の一つの微小泡状体の構造を模式的に示す断面図である。この実施例の微小泡状体は、殻 1 の中に空気 2 を閉じ込めたヒト血清アルブミンの微小中空球体である。この微小中空球体を、5% ヒト血清アルブミン 3 の 1 ml 中に約 4 億個含有させている。なお、微小中空球体の直径は、製造上の容易さを考慮に入れ、0.1～100  $\mu\text{m}$  が望ましい。100  $\mu\text{m}$  より径大では球体が不安定な状態で液体中に存在するため安定した効果が得られないことがある。

【0013】上記超音波治療促進物質は、予め薬物と混合され、たとえば図 2 に示す薬物投与具 4 を使用して患部に直接投与される。この薬物投与具 4 は、混合薬物が供給される基部側管状体 5 と、体内に挿入されて薬物を患部に注入するための端部側管状体 6 を備えている。端部側管状体 6 の先端には円筒状のセラミック発振子等の超音波振動素子 7 が取り付けられている。この超音波振動素子 7 には、超音波発振器 8 からの 20 kHz～数 MHz の超音波信号が、導線 9 a、基部側管状体 5 の側部に設けられたコネクタ 10 a、10 b、基部側管状体 5 の一部及び端部側管状体 6 の管内を通る導線 9 b を介して供給される。

【0014】薬物注入に際しては、超音波治療促進物質は予め薬物と混合され液状の混合薬物とされる。超音波治療促進物質と薬物は、たとえば、1対1で混合される。この混合薬物は、基部側管状体 5 の上端部に設けられた供給口 11 から管内に注入され、基部側管状体 5 の流路 12 及び端部側管状体 6 の流路 13 を通過し、端部側管状体 6 の下端部に設けられた注入口 14 から患

3

部に対して投与される。

【0015】注入口14から患部に対して混合薬物が投与される。超音波振動素子7からこの混合薬物に対して超音波エネルギーが与えられ、この超音波エネルギーによりキャビテーションが発生する。このキャビテーション発生時に生じる気泡が崩壊するときに振動を生じ、この振動が薬物の拡散、浸透を促進することになる。ここで本実施例においては、混合薬物には、前記したように多数の微小泡状体が含まれているため、この微小泡状体が核となってキャビテーションが発生し易くなる。すなわち、キャビテーション発生の閾値が低くなる。したがって、超音波治療促進物質を使用しない場合に比べて少ないエネルギーでキャビテーションを発生させることができる。

【0016】たとえば、心臓冠動脈の血栓症の治療に、図2に示す薬物投与具4の端部側管状体6の先端部を血栓近くまで入れ、超音波治療促進物質とともに溶解剤（ウロキナーゼ等）を注入すれば血栓溶解剤の溶解率は著しく増強され、血流再開までの時間も短縮され、臨床成績は改善される。

【0017】また、薬物投与具4を使用して脳出血部の血腫の中に超音波治療促進物質とともに血栓溶解剤を注入して超音波を照射することにより、血腫を溶解することができ、脳出血の治療適応が著しく広められる効果を有する。

【0018】なお、体内に注入された超音波治療促進物質、すなわち、ヒト血清アルブミンの微小中空球体は、体内で代謝され或いは体外に排泄されるため、人体に対して無害である。また、注入空気量も極めて僅かであり血液中に溶け込むため、安全性に特に問題はない。

【0019】薬物を患部に対して皮膚を介して付与するために使用される薬物投与具の他の例を図3に示す。

【0020】この経皮投与型の薬物投与具15においては、円板状のセラミック発振子等の超音波振動素子16の下面に薬物層17を設け、その下層に薬物透過性を有する接着層18を積層して全体をプラスチックカバー19で覆っている。超音波振動素子16には、図2に示す例と同様に外部の超音波発振器からコネクタ20を介して超音波信号を供給する。

【0021】図3に示す例においては、薬物層17内には超音波治療促進物質と薬物が混合された状態で収容されている。そして、薬物投与の際には、薬物投与具の接着層18を皮膚に貼着し、超音波振動素子16に超音波信号を供給すると、超音波振動素子16からの超音波振動が薬物層17及び皮膚に与えられる。この超音波振動により薬物層17内の薬物が接着層18及び皮膚を通過して組織内に投与される。

【0022】この場合も、薬物層17内に超音波治療促進物質が含まれているので、薬物層17内でキャビテーションが発生し易くなり、超音波振動素子16からの超

4

音波エネルギーを低くした場合でも、薬物の拡散、浸透を効率的に行わせ吸収速度を速めることができる。

【0023】更に、本発明の超音波治療促進物質は、超音波のみを使用する物理療法に適用することもできる。たとえば、超音波を体外から体内の患部に集中させて組織を超音波振動による発熱で加熱し悪性腫瘍を治療する方法があるが、この治療の際に、本発明の超音波治療促進物質を、予め血液中或いは患部近傍に注入しておけば、患部における発熱効果が増大するため、治療効果の改善が期待できる。特に、化学療法を併用している場合には、化学療法の感度も向上する。

【0024】次に、本発明の効果を確認するために行った実験例の結果について述べる。

【0025】〔実験例〕線溶薬剤を使用して血栓を溶解するに際し、超音波振動を与えることにより溶解率の上昇、溶解時間の短縮を図る試みが行われている。以下の実験においては、更に超音波に加えて空気を閉じ込めたヒト血清アルブミン小球体（平均直径約4 $\mu$ m、中心分布1~10 $\mu$ m）を5%ヒト血清アルブミン1ml中に約4億個含有する物質（以下、本促進物質という）を併用した場合の血栓溶解効果を観察した。

#### 【0026】・方法

血栓はチャンドラー法を用いて作成した。タイロン製のチューブ（内径3mm、長さ265mm）に、正常人からチトラート採血した血液1mlを入れ、塩化カルシウムを加えた後、チューブをループにし、12rpmで20分回転させ、生体内で形成される血栓に近いモデルを作成した。この人工血栓にウロキナーゼ1200単位を加えた。

【0027】図4は、実験に使用した超音波カテーテルの構造を示す。幅2mm、縦5mm、厚さ1mmのセラミック超音波振動素子21を、カテーテルを構成する直径2mmの細管22の先端に装着し、振動素子21は細管22内を通した細い導線23にて外部の超音波発振器24と結合した。薬物注入用の細管22は、カテーテル先端に開口し、反対側の開口部25からこの細管22を通じて薬物A（ウロキナーゼと本促進物質）が注入できるように作成した。

【0028】チャンドラーループで作成した血栓Bを、試験管内26に血液Cとともに入れ、超音波カテーテルを図4に示すように、試験管26内血栓Bの近く（5mm程度）まで挿入し、カテーテル内の細管22を通して薬物Aを注入し、一方、試験管内液量を常に一定に保つために細管28を用いて吸引し還流した。ウロキナーゼ濃度は1200IU/ml、本促進物質50%を1ml/分で注入直前に混合し還流した。超音波振動素子21は、高周波発振器及び増幅器を備えた超音波発振器24を用いて170kHz、80V<sub>r-r</sub>から150V<sub>r-r</sub>を印加して作動させた。照射時間は2分間、2秒照射4秒休止のパルス法を用いた（計40秒）。照射終了後、超音波

5

カテーテルを試験管 26 より抜き、血栓 B を 37.5 度で 5 分から 120 分インキュベートした後、血栓 B を生理食塩水で数回洗浄して、一晩固定乾燥し重量を測定した。

【0029】血栓溶解率  $R_0$  は、下記式に基づいて各条件 2 検体の平均値で計算した。但し、 $W_{TC}$  はコントロール血栓重量、 $W_{TD}$  は線溶後血栓重量である。なお、コントロール血栓としては、生理食塩水のみを加えた血栓を使用した。

【0030】

$$R_0 (\%) = (W_{TC} - W_{TD}) / W_{TC} \times 100$$

・結果

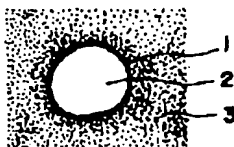
図 5 は、ウロキナーゼのみのコントロール群 (I 群) と、ウロキナーゼに超音波を併用した群 (II 群) と、ウロキナーゼに超音波及び本促進物質を併用した群 (III 群) の溶解率を比較したものである。縦軸の溶解率が 20% に達するまでの時間を見ると、I 群では 45 分、II 群では 30 分かかるのに対して III 群では僅か 10 分に短縮され、本促進物質による著しい線溶増強及び加速効果 (線溶時間の短縮) が認められた。この 3 群間での相関性については超音波照射後 5 分から 2 時間まで同じであり、120 分で 70% に達した。

【0031】図 6 は、別の被験者から採血して形成した血栓で行った血栓溶解率を示したもので、超音波のエネルギーを 15% 減らしたものである。超音波による溶解率の増加は僅かに認められるが、本促進物質の併用で溶解率の著しい増強が認められ、ウロキナーゼのみの I 群では 50% 溶解するのに 60 分必要であったものが、ウロキナーゼに超音波及び本促進物質を併用した III 群では、その 4 分の 1 の 15 分に半減しており著しい線溶加速効果を示した。

【0032】上述の結果から、超音波を併用して血栓を溶解するに際し、更に本促進物質を加えることにより一層血栓溶解効果を増強することができた。

【0033】

【図 1】



6

【発明の効果】本発明の超音波治療促進物質は微小泡状体を含んでいるので、超音波振動を与えたときにキャビテーションを起こし易くなる。したがって、超音波振動素子から供給する超音波エネルギーを弱くしても、十分な超音波振動エネルギーを得ることができ、火傷、目的部以外での熱発生等の不都合が防止できる。更に、薬物の投与の際に本発明の超音波治療促進物質を併用すれば、薬物の拡散、浸透効果が改善される。

【図面の簡単な説明】

10 【図 1】 本発明の超音波治療促進物質に含まれる多数の微小泡状体の中の一つの微小泡状体の構造を模式的に示す断面図である。

【図 2】 超音波治療促進物質の注入の際に使用される薬物投与具の一例を示す概略断面図である。

【図 3】 超音波治療促進物質の経皮投与の際に使用される薬物投与具の一例を示す概略断面図である。

【図 4】 血栓溶解効果を確認するために使用された実験装置の模式図である。

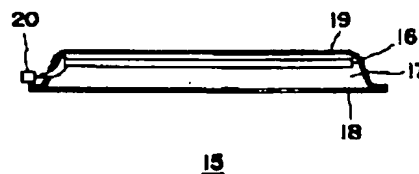
20 【図 5】 ウロキナーゼのみ、ウロキナーゼに超音波を併用、ウロキナーゼに超音波及び超音波治療促進物質を併用したそれぞれの場合における血栓の溶解率の変化を示すグラフである。

【図 6】 別の被験者で行った血栓の溶解率の変化を示すグラフである。

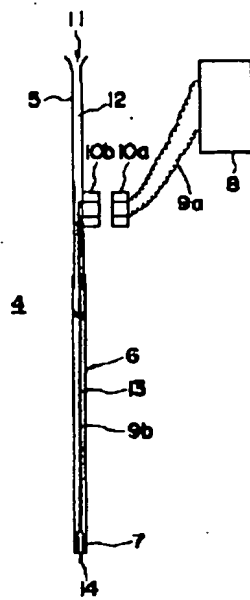
【符号の説明】

1 殻、2 空気、3 ヒト血清アルブミン、4 薬物投与具、5 基部側管状体、6 端部側管状体、7 超音波振動素子、8 超音波発振器、9 a、9 b 導線、10 a、10 b コネクタ、11 供給口、12、13 流通路、14 注入口、15 薬物投与具、16 超音波振動素子、17 薬物層、18 接着層、19 プラスチックカバー、20 コネクタ、21 超音波振動素子、22 細管、23 導線、24 超音波発振器、25 開口部、26 試験管、27 細管、A 薬剤、B 血栓、C 血液

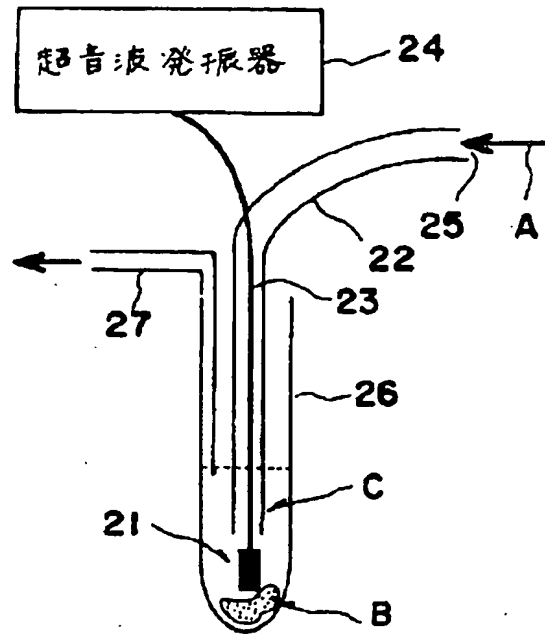
【図 3】



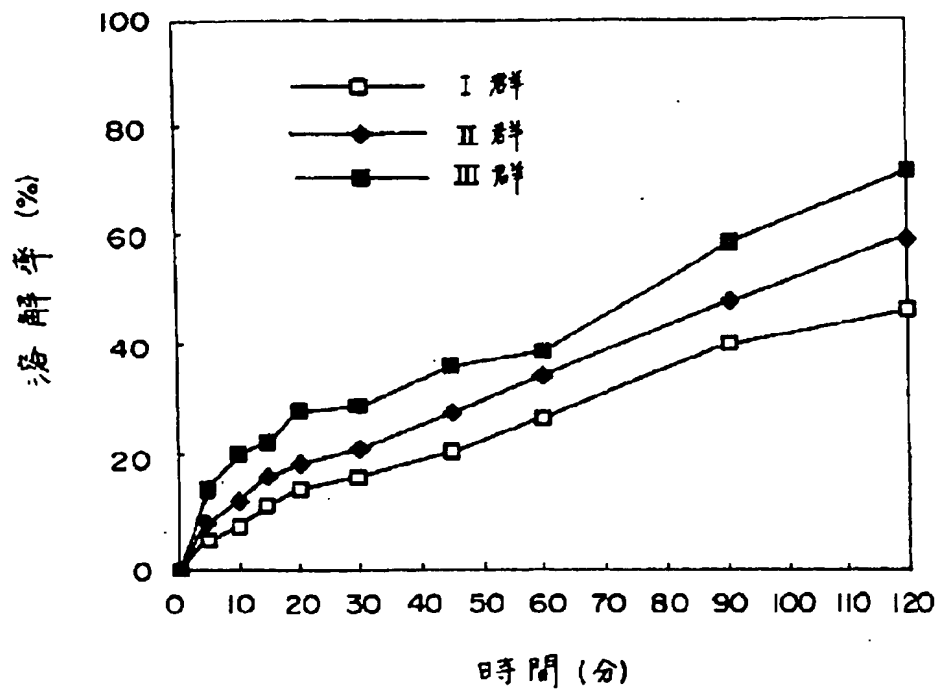
【図2】



【図4】



【図5】



【図 6】

